

511,487  
Rec'd PCT/PTO 15 OCT 2004

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
20 novembre 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/095415 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 211/24, 211/25, 209/66

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/01198

(22) Date de dépôt international : 15 avril 2003 (15.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02 04725 16 avril 2002 (16.04.2002) FR  
02 14581 21 novembre 2002 (21.11.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **RHO-  
DIA CHIMIE** [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo,  
F-92512 Boulogne-Billancourt Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BON-  
NET-DELPON, Danièle** [FR/FR]; 125, rue de la  
Réunion, F-75020 PARIS (FR). **BEGUE, Jean-Pierre**  
[FR/FR]; 15, rue de la Lancette, F-75012 PARIS (FR).  
**LEGROS, Julien** [FR/FR]; 47, avenue Foch, F-94100  
SAINT-MAUR (FR). **CROUSSE, Benoit** [FR/FR]; 3, rue  
des Vergers, F-91370 VERRIERE-LE-BUISSON (FR).  
**MEYER, Franck** [FR/FR]; 3, square Ronsard, F-92500  
RUEIL-MALMAISON (FR).

(74) Mandataires : **RICALENS, François** etc.; RHODIA  
SERVICES, 40, rue de la Haie-Coq, F-93306 AUBERVIL-  
LIERS CEDEX (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: AMINATED COMPOUNDS BEARING AT LEAST AN ALLYL AND A DIFLUOROMETHYL AND METHOD  
USED FOR SYNTHESIS THEREOF

(54) Titre : COMPOSES AMINES PORTEURS D'AU MOINS UN ALLYLE ET D'UN DIFLUOROMETHYLE ET PROCEDE  
UTILE A LEUR SYNTHÈSE

(57) Abstract: The invention concerns aminated compounds bearing at least an allyl and a difluoromethyl and a method used for  
synthesis thereof. Said compounds comprise at least one carbon bearing: an amine function, an allyl or propargyl radical, a diflu-  
oromethylene group, and a hydrogen or a hydrocarbon radical, advantageously selected among those which are electron donors or  
hardly electroattractive ( $\sigma_p \leq 0.1$ ). The invention is useful for synthesis of fluorinated compounds.

(57) Abrégé : La présente invention vise des composés aminés porteurs d'au moins un allyle et d'un difluorométhyle et un procédé  
utile à leur synthèse. Ces composés comportent au moins un carbone porteur :- d'une fonction amine :- d'un radical allylique ou  
propargylique :- d'un groupe difluorométhylène ; et- d'un hydrogène ou d'un radical hydrocarboné, avantageusement choisi parmi  
ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ( $\sigma_p \leq 0,1$ ). Application à la synthèse de composés fluorés.

WO 03/095415 A2

COMPOSES AMINES PORTEURS D'AU MOINS UN ALLYLE  
ET D'UN DIFLUOROMETHYLE ET PROCEDE UTILE A LEUR SYNTHESE

5        La présente invention vise des composés aminés porteurs d'au moins un allyle et d'un difluorométhyle, ainsi qu'un procédé utile à leur synthèse. La présente invention a, plus particulièrement, pour objet des composés qui sont susceptibles de se cycliser par métathèse et une technique originale d'allylation en  $\alpha$  d'un groupe difluorométhyle et d'une amine.

10        Au cours des derniers lustres, de nouveaux composés fluorés sont apparus dans le domaine de la pharmacie et de l'agriculture. En particulier, se révèlent de plus en plus intéressants des dérivés qui sont à la fois difluorométhylés et comportent un hétérocycle azoté. Le plus souvent, les groupes difluorométhylène sont portés par le cycle tout en étant exocycliques.

15        A ce stade de la description, il convient de définir un terme qui sera utilisé par la suite dans la description ; il s'agit du terme métathèse. Ce terme est connu dans la linguistique, et ce, depuis la plus haute antiquité pour désigner le changement de place d'une lettre, d'une syllabe au sein d'un mot ou d'un groupe de mots, en général d'un mot ; cette métathèse est qualifiée d'«inverse»,  
20        lorsqu'il y a échange entre une lettre, ou une syllabe d'un mot, avec une autre lettre, ou une autre syllabe du même mot. En langue française, un des exemples le plus couramment cité comme métathèse est le "réglisse" qui vient du grec glucurhiza (racine douce), avec échange de place du phonème "gl" avec le phonème "rh".

25        Dans la suite du texte, le terme métathèse désignera un phénomène relativement éloigné de la notion linguistique ; ce terme désignera le remplacement de deux insaturations par une autre insaturation, avec éjection d'une molécule insaturée correspondant à la partie éjectée. Les deux insaturations peuvent appartenir à une ou deux molécules.

30        Dans le domaine, objet de la présente invention, quelques métathèses intramoléculaires ont été mises en évidence dans le cas particulier où l'on a soumis des acides aminés, ou plutôt leurs esters porteurs de deux insaturations, à des sels de Grubbs. Les fonctions acides auxquelles il est fait référence sont des fonctions acides oxygénées telles que les fonctions carboxyliques, les  
35        fonctions phosphoriques ou phosphoniques, fonctions qui ont un fort pouvoir électroattracteur, notamment par effet mésomère.

On pourra, en particulier sur ces métathèses cyclisantes, se référer aux articles de B. Mohr, D.M. Lynn, F.H. Grubbs, Organometallics 1996, 15, 4317 ; à

P. Schwab, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, J. Am. Chem. So. 1996, 118, 100. On peut également se référer à A. Furstner, M. Picquet, C. Bruneau, P.H. Dix-neuf, Chem. Commun. 1998, 1315.

5 Un des buts de la présente invention est de fournir des composés comportant deux insaturations, une fonction amine comportant en position  $\beta$  un groupe difluorométhyle et ne comportant pas les fonctions acides (éventuellement sous forme ester) spécifiées ci-dessus et, notamment, ne comportant pas de fonctions phosphonates ou de fonctions carboxylates en position  $\beta$  de la fonction amine.

10 Un autre but de la présente invention est de fournir des composés du type ci-dessus qui soient susceptibles d'être cyclisés par métathèse intramoléculaire.

Des composés de ce type sont très difficiles à obtenir. En effet, le groupe difluorométhylène a en général tendance à modifier la réactivité des fonctions dont il est proche, ce qui rend le problème plus difficile à résoudre d'autant que  
15 son influence est quelque peu erratique.

C'est pourquoi, un des buts de la présente invention est de fournir des composés comportant au moins un carbone porteur :

- d'une fonction amine ;
- d'un groupe difluorométhylène

20 et non porteur d'une fonction acide oxygénée, estérifiée ou non.

Un autre but de la présente invention est de fournir un composé du type précédent, caractérisé par le fait qu'il est susceptible de se cycliser sous l'action des complexes de Grubbs.

25 Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé susceptible d'obtenir un composé du type précédent, en utilisant une étape de greffage d'un groupe allylique sur un carbone porteur d'un azote trivalent et d'un groupe difluorométhylène.

30 Un autre but de la présente invention est un procédé qui permette de greffer un groupe allylé sur une imine porteuse sur son carbone d'un groupe difluorométhylé (aldimine ou cétimine), l'imine ne portant pas de fonction phosphonée ou carboxylée, de même ne comportant pas de fonction électroattractrice acide oxygénée.

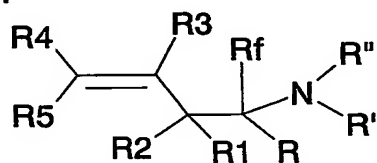
Ces buts, et d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints au moyen de composés comportant au moins un carbone porteur :

- 35
- d'une fonction amine ;
  - d'un radical allyle ou propargyle ;
  - d'un groupe difluorométhylène ;
- et

- d'un radical avantageusement choisi parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ( $\sigma_p \leq 0,2$ , avantageusement à 0,1), de préférence alcoyle (lato sensus), plus préférentiellement hydrogène ;  
caractérisés par le fait que la fonction amine porte un radical hydrocarboné  
5 avantageusement porteur d'une insaturation de nature éthylénique.

Ce dernier radical est avantageusement tel que ladite insaturation éthylénique se trouve en position allylique, ou homoallylique, par rapport à l'amine.

Avantageusement, selon la présente invention, le composé ci-dessus  
10 présente la formule suivante :



Formule (I)

Dans cette formule :

- R<sub>f</sub> représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhylène assurant le lien avec le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 15, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
  - R<sub>1</sub> représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un des radicaux spécifiques spécifiés ultérieurement ;
  - R<sub>2</sub> représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
  - R<sub>3</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle, ou forme avec R<sub>4</sub> une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
  - R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone, ou avec R<sub>3</sub> forme une double liaison supplémentaire pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;
  - R<sub>5</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel qu'un radical aryle, ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
- R<sub>5</sub> peut être un groupe dit "Ar" tel que décrit dans le brevet publié sous le  
numéro EP 565 607 B, brevet intitulé groupe protecteur ;

- $R_5$  et  $R_4$  peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que  $R_5$  et  $R_4$  ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar tel que défini dans le brevet européen ci-dessus ;  
l'un des  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_3$  et  $R_5$  pouvant être, en outre, choisi parmi les fonctions  
5 trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée.

Le carbone porteur du groupe  $R_i$  et de l'amine peut être chiral et le composé ci dessus être un des isomères chiraux.

10 Le terme "alcoyle", y compris aralcoyle, est pris dans son sens étymologique d'un alcool dont on a enlevé la fonction OH ; ainsi, un alcoyle est un radical carboné en général hydrocarboné où la fonction restée libre est portée par un carbone d'hybridation  $sp^3$ , ledit carbone  $sp^3$  étant lui-même relié uniquement à des atomes d'hydrogène ou de carbone.

15 Il est préférable qu'au moins 2, avantageusement 3, de préférence 4, des radicaux  $R_1$  à  $R_5$  soient d'au plus 5, avantageusement d'au plus 3 de carbone ; toutefois, au moins l'un des radicaux  $R_1$  à  $R_5$  peut être tel que le radical allylique corresponde à celui d'un alcool lourd, par exemple de série aromatique, de série terpénique, ou de série stéroïdique.

20 Ainsi, un radical et au plus 3 radicaux  $R_1$  à  $R_5$  peuvent être des radicaux aryle, des radicaux mono- ou polycycliques, condensés ou non, homo- ou hétérocycliques.

25 Il est préférable que  $R_1$  et  $R_2$  soient aussi peu volumineux que possible, si l'on désire que la synthèse en soit facile. Ainsi, il est préférable que  $R_1$  et  $R_2$  soient tels que l'un des 2 au moins soit hydrogène et que l'autre soit méthyle ou hydrogène.

Comme on le verra par la suite dans le procédé de synthèse, il est intéressant que le radical  $R_3$  soit différent de carboxyliques, notamment d'esters carboxyliques, pour éviter des cyclisations intempestives au cours de la synthèse.

30 Le radical allylique formé par  $R_1$  à  $R_5$  ainsi que par les atomes de carbone qui les portent, sont avantageusement palindromes de manière que le résultat d'une synthèse de nature allylique qui donne les mêmes résultats que la substitution soit de nature  $SN$  ou nature  $SN'$ .

35 Le radical R est un radical ou un groupe donneur ou peu électroattracteur ; cela peut être défini en indiquant qu'avantageusement  $\sigma_p$  est au plus égal à 0,2. En général, R est choisi parmi les alcoyles, l'hydrogène et les aryles. R est avantageusement l'hydrogène, R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle. Parmi les groupes protecteurs, il convient de citer les groupes protecteurs connus lors de la synthèse des acides

aminés pour les fonctions amines, en particulier les groupes dont la liaison ouverte est portée par un carbone en position allylique, benzylique ou propargylique.

- 5 R" est un radical allylique, un hydrogène ou un cation métallique, ou une fraction de cations métalliques, lorsque le métal est polyvalent comme cela est préféré.

Pour l'utilisation en métathèse cyclisante il est préférable qu'un seul des R' et R", soit un radical homoallylique ou allylique.

- 10 Il convient de noter ici que la réaction non seulement respecte la chiralité des atomes de carbone initialement chiraux, mais encore permet, avec d'excellents excès diastéréoisomériques, de transformer un carbone prochiral en carbone chiral. Le carbone prochiral est ici le carbone porteur de la fonction imine. L'inducteur chiral est avantageusement le radical R' alors choisi de manière que R' soit lui-même chiral.

- 15 Avantageusement le carbone chiral (ou l'un des carbones chiraux) de R' est proche de la fonction imine (c'est-à-dire séparé par le chemin le plus direct par au plus 3 chaînons, avantageusement au plus deux, y compris atome, de l'azote de ladite fonction imine), de préférence directement lié à l'azote de la fonction imine. Il est préférable pour obtenir une meilleure induction chirale d'avoir un système au moins bidenté, la première dent étant l'azote de la fonction imine et  
20 la deuxième dent étant un atome métalloïde choisi parmi ceux de la colonne V (colonne de l'azote) et de la colonne VI (colonne des chalcogènes), cet atome métalloïde étant placé en position beta, gamma ou delta par rapport à l'azote de la fonction imine, de manière à pouvoir former un cycle à 5, 6 ou 7 centres avec  
25 un cation métallique tel que par exemple le zinc.

- Ainsi les groupes chiraux porteurs à la fois d'une part d'une fonction amine et d'autre part d'une fonction alcoolique ou d'une fonction dérivant de la fonction alcool, notamment ester et éther, constituent pour la réaction d'excellents inducteurs chiraux. Lorsque ce groupe est porteur d'un noyau aromatique, notamment phénylique, lequel noyau aromatique étant avantageusement placé  
30 de manière que l'azote soit en position benzylique, ce groupe peut être considéré comme un composé de formule R'-NH<sub>2</sub> et donc comme un précurseur des composés de formule II, notamment par condensation avec un dérivé carbonyle :

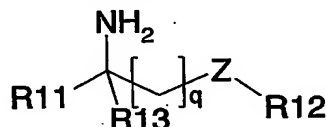


FORMULE II

Lorsque l'azote de l'imine du composé de formule II est en position benzylique ; après réaction, il peut être aisément libéré de sa protection R' par des techniques en elles-mêmes connues, notamment par hydrogénolyse.

Ainsi qu'on le verra dans les exemples, les excès diastéréoisomériques peuvent atteindre une valeur largement supérieure à 80 et même 90%.

Ainsi ledit groupe chiral est avantageusement de formule :



Avec R11 et R13 différents choisis parmi les alcoyles, les aryles et l'hydrogène, avec q choisi parmi les entiers de 1 à 3 (c'est-à-dire 1, 2 ou 3) ; avec Z choisi parmi les éléments métalloïdes de la colonne V (colonne de l'azote) à l'état trivalent avantageusement porteur d'une chaîne hydrocarbonée et parmi les chalcogènes. R12 est choisi parmi l'hydrogène et les chaînes hydrocarbonées, notamment aryles, alcoyles, et acyles.

Avantageusement l'un au moins des R11 et des R13 est choisi parmi les aryles, avantageusement homocycliques et/ou à six chaînons, de préférence homocyclique et à six chaînons.

Avantageusement, q est égal à 1 ou 2, de préférence à 1

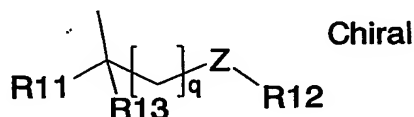
Le maillon entre crochet est un maillon méthylène éventuellement monosubstitué, voire disubstitué Ce méthylène est de préférence non substitué et donc de formule -CH<sub>2</sub>-.

R12 est avantageusement alcoyle ou acyle.

Comme exemples de molécule à groupe chiral on peut citer l'éphédrine et les dérivés O-substitués de l'éphédrine et les dérivés du glycinol.

Il est souhaitable soit que le groupe chiral soit partie d'un polymère chiral ; soit qu'il soit une molécule d'au plus 20 atomes de carbone, avantageusement au plus 15 atomes de carbone.

Ainsi selon un mode avantageux de la présente invention R' est un radical chiral de formule :



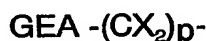
Le nombre de carbones des composés de formule I selon la présente invention est avantageusement au plus de 30, de préférence au plus de 20.

Selon la présente invention, dans la mesure où elle vise les composés selon la présente invention, et seulement les composés, il est préférable que l'un

au moins des R' et des R" soit porteur d'une fonction, ou plus exactement d'une insaturation de nature éthylénique en position allylique ou homo-allylique, de préférence allylique.

L'autre des R', R" est en général un groupe protecteur. Il est à noter que les radicaux allyliques peuvent être des groupes protecteurs des fonctions amines. Il convient également de noter que le groupe R peut être un alcoyle spécifique, à savoir un allyle. En particulier, selon la présente invention, il a été possible en faisant réagir un dérivé de formule II, où R est un halogène et où R' et R<sub>f</sub> ont l'une des valeurs spécifiées ci-dessus, en particulier quand R' est un radical protecteur, avantageusement de nature benzylique, avec 2 équivalents de composés allyliques tels que les halogénures d'allyle, on peut obtenir un dérivé comportant 2 radicaux allyliques, sur le carbone porteur à la fois du radical R<sub>f</sub> et de la fonction amine.

Avantageusement le groupe R<sub>f</sub>, qui comporte avantageusement entre 1 et 10, plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone, répond à la formule ci-après :



où :

- les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule  $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ , avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;
- p représente un entier au plus égal à 2 ;
- GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule  $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ , avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;

le nombre total de carbones de R<sub>f</sub> étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

Il est souhaitable que la moitié, avantageusement les  $\frac{3}{4}$  (arrondi au nombre supérieur si la fraction ne tombe pas juste), de préférence la totalité, des X soit des fluors ou des « $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ », de préférence des fluors.

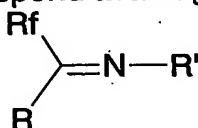
Le R<sub>f</sub> est le plus souvent perfluoroéthyle, difluorométhyle, chlorodifluorométhyle et surtout trifluorométhyle.

Comme cela a été indiqué précédemment, un autre but de la présente invention est de fournir des procédés comportant des étapes clés permettant d'obtenir notamment des composés selon la présente invention.



Ce but est atteint par procédé d'allylation d'une cétimine ou d'une aldimine liée directement à au moins un chaînon perfluorométhylène(-CF<sub>2</sub>)- à l'action d'un halogénure ou d'un pseudohalogénure allylique, en présence d'un métal élémentaire dont la forme oxydée ne présente avantageusement qu'une valence stable dans le milieu, métal au moins aussi réducteur que l'hydrogène, en d'autres termes, que le potentiel redox ( $M^{n+} + n e^- \leftrightarrow M^0$ ) est au plus égal à 0 Volt par rapport à l'électrode à l'hydrogène, avantageusement au plus égal à celui du zinc.

La cétimine ou l'aldimine répond avantageusement à la formule II ci-après :



10

formule dans laquelle les radicaux Rf, R et R' sont choisis parmi les valeurs spécifiées ci-dessus, avec en outre la possibilité que R soit choisi parmi les halogènes.

La valeur halogénure de R ne présente un intérêt que lorsque l'on désire obtenir un dérivé diallylé sur le carbone porteur de l'amine future et du radical Rf.

Selon la présente invention, il est possible d'utiliser des dérivés organométalliques préalablement synthétisés et ne mettre en contact le dérivé organométallique allylique avec l'imine que dans un second temps.

Ainsi, selon ce mode opératoire, la présente invention vise un procédé dans lequel on prépare un organométallique par action d'un halogénure d'allyle sur un élément à l'état métallique adéquat.

Les métaux adéquats pour cette opération sont les métaux qui possèdent un potentiel redox suffisamment réducteur pour passer d'un halogénure d'allyle à un organométallique.

Il est préférable d'utiliser des métaux ne possédant qu'un seul état de valence stable dans le milieu considéré (en dehors de l'état métallique bien entendu). On peut en particulier citer le magnésium, le zinc, le nickel, le cobalt, l'indium, voire le lithium. Toutefois, il convient de signaler que les alcalins ne donnent pas toujours des résultats satisfaisants.

En effet, la réaction semble favorisée lorsque l'amidure correspondant au produit de la réaction, est relativement peu dissocié, ce qui explique qu'il n'y a pas de compétition entre la première allylation et une N-allylation du dérivé métallique issu de la première condensation.

Le métal préféré est le zinc.

Toutefois, selon la présente invention, un mode opératoire différent est préféré, car susceptible de marcher plus fréquemment. Il s'agit de mettre

simultanément les trois réactifs, à savoir l'imine, l'halogénure d'allyle et le métal : il s'agit d'une technique qualifiée de méthode Barbier.

Selon cette méthode, il est possible de mélanger les deux premiers réactifs et de n'ajouter qu'ensuite le métal mais en fait, le plus souvent, on peut utiliser les réactifs simultanément, le métal ne réagissant pas immédiatement avec les autres constituants du mélange réactionnel. En effet, soit la réaction est lente à démarrer, soit il est souhaitable d'ajouter un élément activateur du zinc, tel que des traces d'iode ou de chlorure de silyle, pour activer la surface métallique. Une activation électrolytique peut également être menée à bien. Une activation préalable par HCl dilué est également possible.

Le mélange réactionnel peut avantageusement être rendu conducteur, par exemple en ajoutant des sels réputés bien dissociés du métal utilisé lors de cette réaction d'allylation. En particulier, on peut utiliser du bromure de zinc.

Les solvants préférés sont les solvants aprotiques polaires connus dans la synthèse des organométalliques. Plus spécifiquement, il est préférable que ledit solvant aprotique polaire ait un moment dipolaire significatif. Ainsi, sa constante diélectrique relative  $\epsilon$  (epsilon) est avantageusement au moins égale à environ 5, et avantageusement au plus égale à environ 50. Il est, en outre, préférable que les solvants polaires utilisés dans l'invention soient susceptibles de bien solvater les cations, ce qui peut être codifié par l'indice donneur D de ces solvants, qui est ainsi au moins égal à 10, avantageusement au moins égal à 20. Il est ainsi préférable que l'indice donneur D de ces solvants soit compris entre 10 et 30, avantageusement, entre 20 et 30.

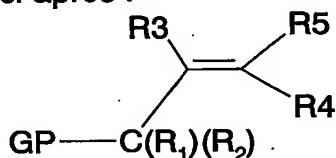
Ledit indice donneur correspond au  $\Delta H$  (variation d'enthalpie), exprimé en kilocalorie, de l'association dudit solvant aprotique polaire avec le pentachlorure d'antimoine. Plus précisément, on pourra se référer à l'ouvrage de Christian Reichardt "solvents and solvent effects in organic chemistry - VCH p. 19, 1988". On y trouve la définition de l'indice donneur ("donor number" en anglo-saxon) qui est défini comme le négatif ( $-\Delta H$ ) de l'enthalpie (kilocalorie par mole) de l'interaction entre le solvant et le pentachlorure d'antimoine, dans une solution diluée de dichloroéthane.

Les solvants particulièrement intéressants pour la réaction visée par la présente invention sont les solvants qui sont essentiellement des amides et, plus particulièrement des formamides, y compris les lactames et les dérivés de l'urée (l'urée est ici réputée un diamide de l'acide carbonique) et les éthers, et notamment les éthers cycliques.

La réaction marche avec toutes les mises en forme métallique mais la forme de tournure marche mieux que les poudres qui elle-même marche mieux que les grenailles plutôt que sous forme de poudre.

Ces dernières peuvent toutefois être utilisées lorsque la réaction peut être mise en œuvre par voie électrolytique.

Le dérivé allylé porteur partant qui est condensé avec l'imine, présente avantageusement la formule III ci-après :



GP représente le groupe partant, halogène, pseudohalogène, avantageusement halogène, tel que chlore, de préférence brome ou iode, plus préférentiellement brome. Les autres radicaux ont déjà été définis ci-dessus, ils ont les mêmes valeurs dans la formule III que dans les formules I et II précédentes.

Une mention particulière doit être faite lorsque le groupe  $\text{R}_3$  est un carboxylate, notamment un carboxylate d'alcoyle (ester). En effet, dans ce cas, la réaction doit être menée à basse température de manière à éviter une réaction parasite, à savoir la formation selon des voies mécanistiques qui ne sont pas complètement élucidées, à savoir la formation d'un lactame qui n'est autre qu'une pyrrolidone porteuse d'un groupe difluorométhylène en position  $\alpha$  de l'azote de la fonction amide.

Un autre point à considérer est le choix du solvant. Pour éviter une cyclisation intempestive telle que spécifiée ci-dessus, il est également possible de choisir un solvant plus donneur et donc solvatant mieux les cations.

Ainsi, en choisissant des solvants dont l'indice donneur est supérieur à celui du THF (environ 20), il est possible de réaliser une réaction sans cyclisation parasite. Comme on le voit dans le tableau ci-après, les amides sont parmi les solvants qui ont le meilleur, ou du moins le plus élevé, indice donneur. Ces amides sont particulièrement appropriées à la mise en œuvre de l'invention.

Toutefois, quand il n'y a pas le problème d'un groupe carboxylique en position du  $\text{R}_3$ , alors on peut utiliser des conditions plus vastes, en particulier, on peut utiliser aisément des solvants ayant un indice donneur plus faible.

Tableau

Solvant	$\epsilon$	DN	AN
DMSO Diméthylsulfoxyde	48,9	29,8	19,3
CH <sub>3</sub> CN Acétonitrile	38	14,1	18,3
DMF Diméthylformamide	36,7	26,6	16,0
NMP Diméthylpyrrolidone	32,2	27,3	13,3
Benzonitrile	25,2	11,9	15,5
DMPU Diméthylpropylène-urée	36,1	/	/
DMAC Diméthylacétamide	37,8	27,8	13,6
Anisole	4,3	/	/
Xylène	2,4	/	/
Diglyme	5,7	/	9,9
DMEU Diméthyléthylène-urée	37,6	/	/

Les solvants visés dans le tableau sont des solvants donnant de bons résultats mais il convient de signaler que le DMSO est susceptible de donner des réactions parasites en présence d'un métal réducteur et que l'acétonitrile présente un l'indice donneur un peu bas, ce qui rend les réactions assez paresseuses et un risque de cyclisation lorsque R<sub>3</sub> est une fonction carboxylique.

La réaction est menée, en général, à une température comprise entre le point de fusion et le point d'ébullition du solvant, plus généralement entre 0 et 50°C, lorsqu'on utilise des solvants ayant un l'indice donneur au moins égal à 20.

Dans le cas des amides, la réaction a lieu en général à l'ambiante (c'est-à-dire aux alentours de 20°C avec un chiffre significatif).

Lorsque la réaction a lieu sur un allyle qui ne soit pas palindrome, on peut à titre indicatif mentionner qu'en général le point d'attache dudit radical allyle sera celui qui correspond au carbocation le plus stable.

Ce dernier point n'est pas une indication sur le mécanisme, mais simplement une règle facilitant la prévision du produit réactionnel.

La pression n'a que peu d'importance sur la réaction, sauf si l'on désire réguler la température par l'ébullition d'un solvant ou si l'on désire éliminer un des produits de la réaction au fur et à mesure de sa formation.

Les produits obtenus par l'étape de condensation d'une imine avec un dérivé allylique peuvent être poursuivis par d'autres étapes de manière à donner, soit un composant particulièrement intéressant, soit les dérivés biallylés objets de l'invention.

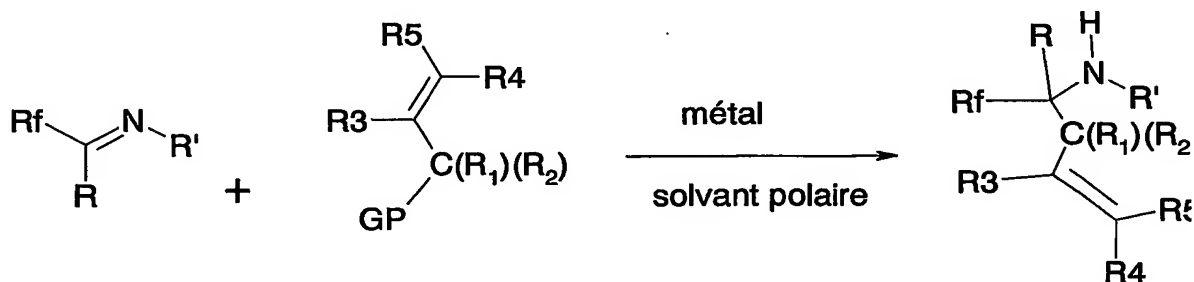
5 Si l'on désire, à partir des produits monoallylés obtenus dans l'étape précédente, une cyclisation pour donner une pyrolidone, il suffit de mener la réaction à plus haute température ou reprendre le produit monoallylé et le chauffer pendant des durées significativement plus longues que celles nécessaires à la synthèse dudit produit monoallylé.

10 Pour obtenir les produits biallylés, une des manières les plus simples est de réaliser une libération de l'amine monoallylée formée et de la faire agir, selon des techniques connues pour les amines, sur le dérivé allylique correspondant désiré.

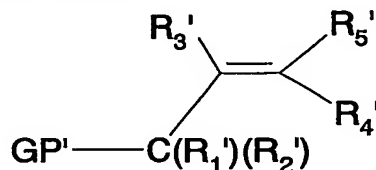
15 Ainsi, l'étape d'allylation de l'imine peut être suivie d'une étape de libération de l'amine, suivie elle-même d'une étape de condensation de l'amine sur un dérivé allylique comportant un groupe partant idoine, avantageusement tel que bromure et iodure.

La réaction sur la première étape peut être symbolisée par l'équation n°1, ci après.

20 Equation n°1



Le dérivé allylique à condenser avec l'amine intermédiaire répond avantageusement à la formule IV.

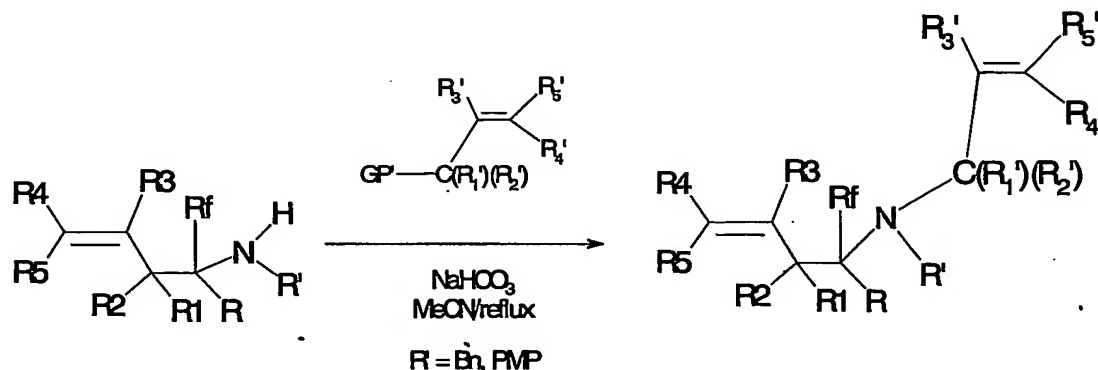


$\text{GP}'$  a les mêmes valeurs que  $\text{GP}$  mais la préférence pour les halogénures est moins marquée que dans le cadre de la formule III.

25 Les  $\text{R}_1'$  à  $\text{R}_5'$  présentent les mêmes valeurs et avec les mêmes combinaisons préférées que pour les radicaux allant de  $\text{R}_1$  à  $\text{R}_5$ .

La seconde allylation peut être symbolisée par l'équation 2 suivante :

Equation n°2



dans laquelle le produit obtenu lors de l'étape de condensation avec l'imine (soit sous la forme hydrogène, soit sous une forme anionique) est condensé avec un dérivé allylique comportant un groupe partant. Les conditions opératoires sont des conditions douces, R' est le plus souvent un groupe protecteur, qui peut avantageusement être chiral et qui permet en outre d'éviter une double allylation de l'amine ; cette double allylation est en effet souvent favorisée car l'effet donneur du groupe allyle rend plus réactif le doublet de l'azote de l'amine.

Les bases sont les bases usuelles dans le domaine. Dans l'équation, on a fait figurer un bicarbonate mais d'autres bases peuvent être utilisées, en particulier des amines non quaternisables. Le solvant est dans l'exemple indiqué de l'acétonitrile mais d'autres solvants peuvent également être utilisés.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Mode opératoire général

Sauf s'il est précisé autrement, le mode opératoire est selon le mode opératoire qui suit. L'imine et le bromure d'allyle utilisés sont dissous dans le diméthylformamide, le bromure d'allyle étant mis dans un excès d'environ 30% par rapport à l'imine. La solution est mise sous agitation à température ambiante, puis du zinc en copeaux est ajouté en excès de 10% environ par rapport à l'imine, puis quelques gouttes de TMSCl sont ajoutées au mélange (le zinc peut être également préalablement activé avec une solution diluée de HCl, auquel cas l'addition a lieu à 0°C). Au bout de 1h30, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en chlorhydrate d'ammonium. La solution aqueuse obtenue est extraite par l'éther de diéthy, trois fois de suite. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par

chromatographie sur gel de silice au moyen du mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle dans un rapport de 80, 10 à 10. Après évaporation-dilution de l'éluant, on obtient l'amine désirée sous la forme d'un liquide incolore.

## 5 **Synthèse d'amines homoallyliques et homopropargyliques $\alpha$ -CF<sub>3</sub>**

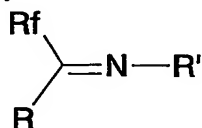
### Mode opératoire

Les analyses RMN <sup>19</sup>F, <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été pratiquées sur un appareil Bruker 200 MHz. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont donnés en ppm, d'après CFCI<sub>3</sub> pour les analyses RMN <sup>19</sup>F, et d'après TMS pour les analyses RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

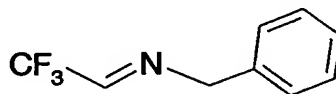
- 10 Toutes ces analyses ont été effectuées dans CDCl<sub>3</sub> comme solvant. Les analyses CPG ont été effectuées sur un appareil HP 4890 muni d'une colonne apolaire SE 30 (10 m). Hormis le bromure de méthallyle qui fut distillé, tous les réactifs ont été utilisés tels quels, sans procédure de purification.

### Dérivés de la benzylimine

- 15 L'imine I correspond à la formule II, où Rf est un trifluorométhyle, où R est hydrogène et où R' est benzyle :

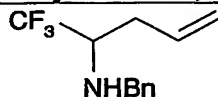


soit :



imine 1

### Exemple 1 - Synthèse de la 4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-ène.



amine A

- 20 L'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol) et le bromure d'allyle (865 mg, 7,15 mmol) sont dissous dans le DMF (10 ml) et mis sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à 0°C et placée sous agitation, puis le zinc activé (393 mg, 6,05 mmol)
- 25 est ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant 1 min puis laissé remonté à température ambiante (l'évolution de la réaction est suivie par CPG). Au bout de 1h30, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) puis extrait par le diéthyl éther (3 x 20 ml). Les phases organiques
- 30 rassemblées sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl (50 ml),

séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt, 90:10) pour obtenir l'amine homoallylique sous la forme d'un liquide incolore (1,16 g, 92%).

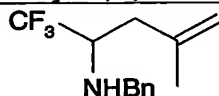
5 I.R.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1644 (C=C) ;

RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$ -74.9 (d,  $J_{\text{H-F}} = 7.3$  Hz,  $\text{CF}_3$ );

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.5 (s, br, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.0 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;

10 RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  33.3 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 52.1, 57.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 28$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 118.8, 126.9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 284$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.2, 128.2, 128.4, 133.1, 139.6. Anal. calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$  (229.24) : C, 62.87 ; H, 6.16 ; N, 6.11. Trouvé : C, 62.65 ; H, 6.31 ; N, 5.99.

#### 15 Exemple 2 - 4-benzylamino-2-méthyl-5,5,5-trifluoropent-1-ène



amine B

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de méthallyle (965 mg, 7,15 mmol) et de  $\text{Zn}^*$  (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1,0 g, 75%).

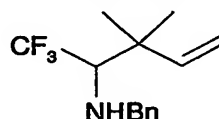
20 I.R.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1651 (C=C) ;

RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$ -75.7 (d,  $J_{\text{H-F}} = 7.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

25 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.4 (s, 3H), 2.0 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 11$  Hz, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.6 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.9 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  21.2, 37.3 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 52.6, 55.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 28$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 114.8, 127.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.2, 128.3, 128.4, 139.4, 140.3.

#### Exemple 3 - 3-diméthyl-4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-ène



amine C

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de diméthylallyle (1,07 g, 7,15 mmol) et de  $\text{Zn}^*$  (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1,36 g, 96%).

35 I.R.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1639 (C=C) ;

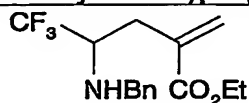


RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -67.1 (d,  $J_{\text{H-F}} = 8.4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.0-1.1 (m, 6H), 1.4 (s, br, 1H), 2.7 (q,  $J_{\text{H-F}} = 8.3$  Hz), 3.7 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.0 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.9 (dd,  $J = 12$  Hz,  $J = 5$  Hz, 2H), 5.8 (dd,  $J = 16$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;

- 5 RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  24.4, 40.1, 54.4, 66.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 25$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 112.8, 127.2, 127.7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 286$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 128.3, 128.4, 139.9, 144.3.

Exemple 4 - 2-trifluoropropyl-(2-benzylamino)propèn-2-oate d'éthyle



amine D

10

A partir de l'imine 1 (374 mg, 2 mmol), du 2-(bromométhyl)-acrylate d'éthyle (502 mg, 2,6 mmol) et de  $\text{Zn}^*$  (143 mg, 2,2 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (1,0 g, 75%).

I.R.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1632 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1713 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ) ;

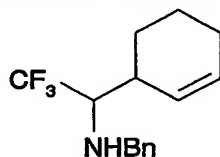
- 15 RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -75.3 (d,  $J_{\text{H-F}} = 7.4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.2 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.4 (dd,  $J = 15$  Hz,  $J = 10$  Hz, 1H), 2.8 (dd,  $J = 13$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.0 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.2 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.6 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  13.9, 32.0 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 52.0, 57.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 27$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 60.7, 127.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 284$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.1, 128.1, 128.2, 136.2, 139.5, 166.3.

20

Exemple 5 - Synthèse du composé de formule :



amine E

25

A partir de l'imine 1 (187 mg, 1 mmol), du 3-bromocyclohexène (322 mg, 2 mmol) et de  $\text{Zn}^*$  (85 mg, 1,3 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (235 g, 87%).

I.R.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1650 ( $\text{C}=\text{C}$ ) ;

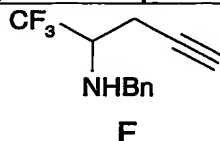
- 30 RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -71.8 (d,  $J_{\text{H-F}} = 8.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.3-1.5 (m, 5H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.9 (qd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.7 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.9 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;

17

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  21.8, 24.8, 27.2, 35.7 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.6$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}$ ), 53.0, 62.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 124.5, 125.3, 127.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 128.2, 128.3, 131.5, 139.8.

5 Exemple 6 - 4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-yne



A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de propargyle 80% en solution dans le toluène (1,06 g, 7,15 mmol) et de  $\text{Zn}^*$  (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (944 g, 76%).

I.R.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3308 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ;

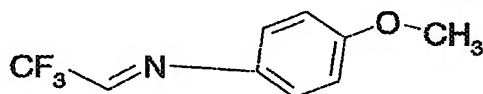
RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -75.1 (d,  $J_{\text{H-F}} = 7.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.0 (br, 1H), 2.3 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.7 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.9 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.2

(d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.3 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H) ;

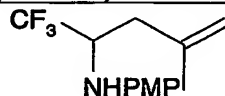
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  19.3 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 51.9, 57.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 28$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 71.2, 78.6, 126.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 284$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.3, 128.2, 128.4, 139.2.

Dérivé de la ParaMéthoxyPhénylimine



imine 2

20 Exemple 7 - 4-(4-méthoxyphénylamino)-2-méthyl-5,5,5-trifluoropent-1-ène



A partir de l'imine 2 (1,12 g, 5,5 mmol), du bromure de méthallyle (1,11 g, 8,25 mmol) et de  $\text{Zn}^*$  (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'une huile marron (1,28 g, 83%).

25 I.R.  $\nu$  1652 ( $\text{C}=\text{C}$ ) ;

RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -76.4 (d,  $J_{\text{H-F}} = 6.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.7 (s, 3H), 2.3 (dd,  $J = 15$  Hz,  $J = 11$  Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.2 (s, br, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.8 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.6 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.8 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H) ;

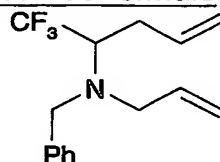
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  21.5, 37.5 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 55.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 29$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 55.4, 114.6, 114.8, 114.9, 132.0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 283$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 139.9, 141.1, 153.0.

### Synthèse des amines $\alpha,\omega$ -insaturées

#### 5 Mode opératoire général

- L'amine homoallylique ou homopropargylique (1 mmol), le bromure allylique (3 éq, 3 mmol), le  $\text{NaHCO}_3$  (5 éq, 5 mmol) et le KI (10% mol, 0,1 mmol) sont placés dans l'acétonitrile (3 ml) et chauffés à reflux (l'évolution de la réaction est suivi par CPG). Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante, hydrolysé par de la saumure (10 ml) puis extrait par  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par filtration sur gel de silice (éther de pétrole) pour obtenir l'amine  $\alpha,\omega$ -insaturée.

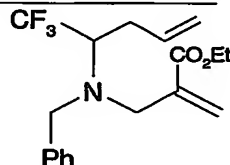
#### 15 Exemple 8 - Synthèse du composé de formule :



L'amine A (229 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 3 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (215 mg, 80%).

- 20 RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -69.5 (d,  $J_{\text{H-F}} = 8.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;  
 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.6 (m, 2H), 3.5 (m, 3H), 3.9 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 4.2 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 5.3 (m, 4H), 5.9 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H) ;  
 RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  30.9 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.6$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 53.1, 53.8, 59.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 25$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 117.2, 117.6, 127.0, 127.6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 128.2, 128.7, 134.5, 136.3, 139.3.

#### Exemple 9 - Synthèse du composé de formule :



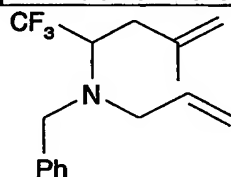
- 30 L'amine A (229 mg, 1 mmol), le 2-(bromométhyl)-acrylate d'éthyle (290 mg, 1.5 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 3 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (215 mg, 80%).  
 IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1716 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ) ;

RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$ -69.2 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.2 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.3 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.9 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 6.1 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;

- 5 RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  14.0, 31.0 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.5$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 50.9, 54.4, 59.8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 25$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 60.5, 117.3, 127.2, 127.3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 290$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 128.2, 128.9, 134.4, 138.2, 138.4.

Exemple 10 - Synthèse du composé de formule :



10

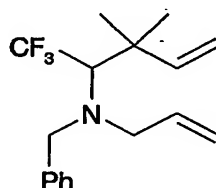
L'amine B (243 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 3.5 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (226 mg, 80%).

RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$ -69.1 (d,  $J_{\text{H-F}} = 8.3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

- 15 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1.7 (s, 3H), 2.4 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.6 (dd,  $J = 10$  Hz,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.7 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 4.1 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 4.9 (d,  $J = 14$  Hz, 2H), 5.22 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H) ;

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  21.5, 34.9 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1.6$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 53.0, 53.8, 57.3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 25$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 114.1, 117.7, 127.1, 127.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 128.2, 128.8,

- 20 136.5, 139.4, 141.0.

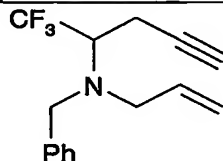


L'amine C (257 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 5,5 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (124 mg, 42%).

- 25 RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$ -59.5 (d,  $J_{\text{H-F}} = 8.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  3.1 (m, 2H), 3.5 (q,  $J_{\text{H-F}} = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 3.7 (dq,  $J = 14$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;

20

Exemple 11 - Synthèse du composé de formule :

L'amine F (227 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 4.5 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (211 mg, 79%).

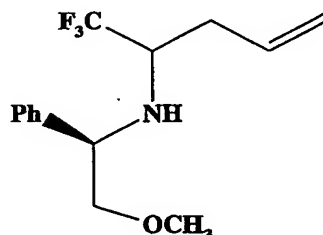
IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3308 (C $\equiv$ C-H) ;

RMN  $^{19}\text{F}$   $\delta$  -71.0 (d,  $J_{\text{H-F}} = 7.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ;

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  2.35 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 2.5 (ddd,  $J = 17$  Hz,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.6 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3.8 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 5.1 (m, 3H), 5.7 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 5H) ;

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  16.8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CHCH}_2$ ), 53.4, 53.9, 58.6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 26$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}$ ), 70.6, 80.0, 117.9, 126.5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 289$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127.1, 128.2, 128.6, 136.1, 139.0.

Exemple 12 (2-Methoxy-1-phenyl-ethyl)-(1-trifluoromethyl-but-3-enyl)-amine



L'imine chirale (423 mg, 1,83 mmol) et le bromure d'allyle (0,19 ml, 2,2 mmol) sont dissous dans le DMF (3 ml) et mis sous atmosphère d'argon. La solution est mise sous agitation à température ambiante, puis du zinc (155 mg, 2,38 mmol) en copeaux, puis quelques gouttes de  $\text{TMSCl}$  sont ajoutées au mélange. Au bout de 2h, le mélange réactionnel est refroidi à  $0^\circ\text{C}$  puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en chlorhydrate d'ammonium (20 ml). La solution aqueuse obtenue est extraite par l'éther de diéthyلة (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution saturée en chlorure de sodium (50 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice au moyen du mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (90 : 10) pour

obtenir l'amine homoallylique sous la forme d'un liquide incolore (347 mg, 68%, e.d = 84%).

La réaction peut être réalisée dans le THF dans les mêmes conditions mais à reflux pendant 30 minutes. Le rendement est de 85% (434 mg, e.d. = 96%).

5

**RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )**

$\delta$  7.36-7.12 (5H, m, H arom.), 5.75 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.13 (2H, dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 16.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.03 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, CH-N), 3.30 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.27 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 (1H, m,  $\text{CHCF}_3$ ), 2.39 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 2.06 (1H, br, NH).

10

**RMN  $^{13}\text{C}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )**

$\delta$  139.6 (C arom.), 132.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 128.5, 127.9, 127.8 (C arom.), 126.2 (q,  $J = 282$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 77.8 ( $\text{CH}_2\text{-OMe}$ ), 60.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 58.7 ( $\text{CHPh}$ ), 56.1 (q,  $J = 28$  Hz,  $\text{CHCF}_3$ ), 33 (q,  $J = 2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ).

15

**RMN  $^{19}\text{F}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )**

$\delta$  -72 (d,  $J = 8.1$  Hz) 2%, -74.9 (d,  $J = 8.5$  Hz) 98%.

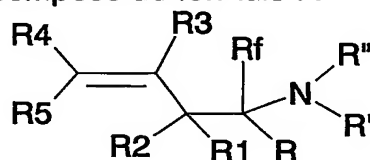
20  $[\alpha_D] = -86,4$  (1,4/ $\text{CHCl}_3$ )

REVENDEICATIONS

1. Composé comportant au moins un carbone porteur :
- 5      - d'une fonction amine ;
- d'un radical allylique ou propargylique ;
- d'un groupe difluorométhylène ;
- et
- 10      - d'un hydrogène ou d'un radical hydrocarboné, avantageusement choisi parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ( $\sigma_p \leq 0,1$ ).
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le nombre de carbones dudit composé est d'au plus 30 atomes de carbone, avantageusement d'au plus 20 atomes de carbone.

15

3. Procédé de synthèse d'un composé de formule I :



où :

- 20      - R<sub>f</sub> représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhylène assurant le lien avec le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 15, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
- R<sub>1</sub> représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou l'un des radicaux spécifiques spécifiés ultérieurement ;
- 25      - R<sub>2</sub> représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
- R<sub>3</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle, ou forme avec R<sub>4</sub>, une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
- 30      - R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R<sub>3</sub>, forme une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;
- 35

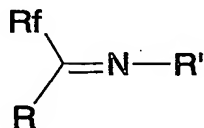
- R<sub>5</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel qu'un radical aryle ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
  - R<sub>5</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R<sub>5</sub> et R<sub>4</sub>, ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar;
  - l'un des R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être en outre choisi parmi les fonctions spécifiques trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée ;
  - R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle, avantageusement un alcoyle ou un aralcoyle chiral ;
  - R" est un radical allylique, un hydrogène ou un cation métallique, ou une fraction de cations métalliques, lorsque le métal est polyvalent ;
- par action d'un organométallique allylique sur une imine porteuse de groupes difluorométhylène.

15

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que ledit organométallique est réalisé in situ, selon une technique dite Barbier.

20

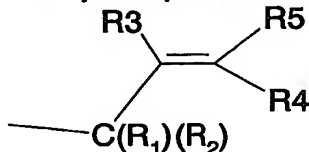
5. Procédé selon les revendications 3 et 4, caractérisé par le fait que l'imine est de formule (II) :



25

où R est choisi parmi les halogènes et parmi les radicaux hydrocarbonés, choisis parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs, et Rf à la même valeur que ci-dessus et où R' est avantageusement un groupe protecteur alcoyle, y compris aralcoyle, y compris chiral.

6. Procédé selon les revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que le radical allylique dudit organométallique répond à la formule III :



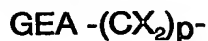
30

7. Procédé selon les revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un solvant aprotique polaire dont l'indice donneur est au moins égal à 10, avantageusement au moins égal à 20.



8. Procédé selon les revendications 3 à 7, caractérisé par le fait qu'il comporte en outre une étape de N-allylation, par action d'un dérivé allylique de formule IV sur l'amine libre.

5 9. Procédé selon les revendications 3 à 8, caractérisé par le fait que le groupe Rf répond à la formule ci-après :



où :

- 10 - les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule  $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ , avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;
- p représente un entier au plus égal à 2, c'est-à-dire 1 ou 2 ;
- 15 - GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule  $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ , avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;
- 20 le nombre total de carbone de Rf étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le nombre total de carbones du radical Rf est compris entre 1 et 14, avantageusement entre 1 et 10, plus préférentiellement de 1 à 4.

25

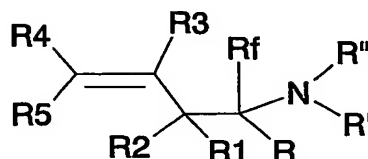
11. Procédé selon les revendications 9 et 10, caractérisé par le fait que le radical Rf est un radical sensu stricto, c'est-à-dire qu'il répond à la formule  $\text{C}_\nu\text{F}_{2\nu+1}$ , où  $\nu$  est un entier variant de 1 à 10, avantageusement d'au plus 4, le plus souvent d'au plus 2.

30

12. Procédé selon les revendications 9 à 11, caractérisé par le fait que le radical Rf est choisi parmi le radical difluorométhyle ( $\text{CHF}_2$ ) et le radical trifluorométhyle, ce dernier étant préféré.

25

13. Utilisation comme substrat de métathèse cyclisante des composés de formule (I) :



où :

- 5 - R<sub>f</sub> représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhyle assurant le lien avec le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 15, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
- R<sub>1</sub> représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou l'un des radicaux spécifiques
- 10 spécifiés ultérieurement ;
- R<sub>2</sub> représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
- R<sub>3</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone, ou un
- 15 radical aryle, ou forme avec R<sub>4</sub> une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
- R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R<sub>3</sub>, forment une double liaison supplémentaire, pour que la liaison
- 20 éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;
- R<sub>5</sub> représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel qu'un radical aryle ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
- 25 - R<sub>5</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R<sub>5</sub> et R<sub>4</sub>, ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar ;
- l'un des R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être en outre choisi parmi les fonctions spécifiques trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée ;
- 30 - R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle, avantageusement chiral ;
- R'' est un radical allylique ou homoallylique.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée par le fait qu'un seul des R' et R'' est un radical homoallylique ou allylique.

35